

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

GLYXAMBI 10 mg/5 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 10 mg empagliflozin ve 5 mg linagliptin içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık sarı, kavisli üçgen şeklinde, düz yüzeyli, kenarları eğimli film kaplı tabletlerdir. Bir tarafında Boehringer Ingelheim firma sembolü ve diğer tarafında "10/5" basılıdır (tablet boyutu: her bir yan 8 mm).

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Empagliflozin ve linagliptinin sabit doz kombinasyonu GLYXAMBI, 18 yaş ve üstündeki erişkin tip 2 diabetes mellitus hastalarında;

- Metformin ve/veya sülfonilüre ve GLYXAMBI'nin komponentlerinden birinin yeterli glisemik kontrolü sağlamadığı durumlarda, glisemik kontrolü iyileştirmek için
- Empagliflozin ve linagliptinin ayrı ayrı tabletlerinin kombinasyonu ile halen tedavi edilmekte olan hastalarda endikedir.

(Çalışılan kombinasyonlar ile ilgili mevcut veriler için Bölüm 4.2, 4.4, 4.5 ve 5.1'e bakınız)

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Önerilen başlangıç dozu, günde bir kez, bir adet GLYXAMBI 10 mg/5 mg film kaplı tablettir (10 mg empagliflozin + 5 mg linagliptin).

Bu başlangıç dozunu tolere edebilen ve ek glisemik kontrol gereken hastalarda doz, günde bir adet GLYXAMBI 25 mg/5 mg (25 mg empagliflozin + 5 mg linagliptin) film kaplı tablete arttırılabilir.

GLYXAMBI metformin ile kombine kullanılıyorsa metformin dozuna devam edilmelidir.

GLYXAMBI, bir sülfonilüre veya insülin ile kombine kullanılıyorsa, hipoglisemi riskini azaltmak için sülfonilüre veya insülin dozunun düşürülmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4, 4.5 ve 4.8).

Ayrı tabletler halinde kullanılmakta olan empagliflozin (10 mg veya 25 mg günlük doz) ve linagliptin (5 mg günlük doz) tedavisinden GLYXAMBI tedavisine geçen hastalar, ayrı ayrı tabletler halinde kullanmakta oldukları günlük empagliflozin ve linagliptin dozları ile aynı dozları almalıdır.

Uygulama şekli:

GLYXAMBI tabletler oral kullanım içindir ve düzenli aralıklarla, günün herhangi bir zamanında yemek ile birlikte veya ayrı olarak alınabilir. Tabletler su ile bütün olarak yutulmalıdır.

Unutulan dozlar

Eğer bir dozun alınması unutulursa ve bir sonraki doza 12 saat veya daha fazla bir zaman varsa, hasta hatırlar hatırlamaz bu doz alınmalıdır. Bir sonraki doz normal zamanında alınmalıdır. Eğer bir dozun alınması unutulursa ve bir sonraki doza 12 saatten daha kısa bir süre kalmışsa, bu doz atlanmalı ve bir sonraki doz normal zamanında alınmalıdır. Unutulan dozu telafi etmek için çift doz alınmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Empagliflozinin glisemik etkililiği, böbrek fonksiyonuna bağlıdır. Standart tedaviye ekleme tedavisi olarak kullanıldığında kardiyovasküler risk azalması için, 60 mL/dk/1,73 m² altında eGFR değerine sahip hastalarda günde bir kez 10 mg empagliflozin dozu kullanılmalıdır (bkz. Tablo 1). Empagliflozinin glisemik düşürücü etkililiği, orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda azaldığı ve şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda muhtemelen bulunmadığı için, ayrıca glisemik kontrol gerektiği takdirde, başka anti-hiperglisemik ajanların eklenmesi düşünülmelidir. eGFR ve CrCL değerlerine dayalı doz ayarlama önerileri için Tablo 1'e bakınız.

Tablo 1: Doz ayarlama önerileri^a

eGFR [mL/dk/1,73 m ²] veya CrCL [mL/dk]	Empagliflozin	Linagliptin
≥60	10 mg ile başlanır. 10 mg'ı tolere eden ve ek glisemik kontrole ihtiyaç duyan hastalarda doz, 25 mg'a artırılabilir.	5 mg Linagliptin için doz ayarlama gerekli değildir.
45 ila <60	10 mg ile başlanır. ^b Halihazırda empagliflozin almakta olan hastalarda 10 mg ile devam edilir.	
30 ila <45	10 mg ile başlanır. ^b Halihazırda empagliflozin almakta olan hastalarda 10 mg ile devam edilir. ^b	
<30	Empagliflozin önerilmez.	

^a Bkz. Bölüm 4.4, 4.8, 5.1 ve 5.2

^b Tip 2 diabetes mellitus'u ve belirlenmiş kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda

Bu hastalarda kullanımı destekleyecek empagliflozin verileri yetersiz olduğundan GLYXAMBI, son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olan hastalarda veya diyaliz hastalarında kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4, 5.1 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif-orta karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekmez.

Empagliflozin maruziyeti, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda artar ve bu tip hastalarda terapötik deneyim sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle GLYXAMBI'nin, bu popülasyonda kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda GLYXAMBI'nin etkililiği ve güvenliliği belirlenmemiştir. Klinik bir çalışmada 10 ila 17 yaşındaki pediyatrik hastalarda linagliptinin etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2). Bu nedenle çocuklar ve ergenlerin GLYXAMBI ile tedavi edilmesi önerilmez. GLYXAMBI, 10 yaşından küçük pediyatrik hastalarda çalışılmamıştır.

Geriatrik popülasyon:

Yaş nedeniyle herhangi bir doz ayarlaması gerekmez. Bununla birlikte, 75 yaş ve üzerindeki hastalarda renal fonksiyon ve hacim depleasyonu riski dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

4.3. Kontrendikasyonlar

Etkin maddelere, diğer Sodyum-Glikoz-Ko-Taşıyıcı-2 (SGLT2) inhibitörlerinden herhangi birine, diğer Dipeptidil-Peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinden herhangi birine veya Bölüm 6.1'de listelenmiş yardımcı maddelerden herhangi birine karşı hipersensitivite durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Diyabetik ketoasidoz (DKA)

Seyrek diyabetik ketoasidoz vakaları, yaşamı tehdit eden ve ölümcül vakalar dahil, klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda empagliflozin dahil SGLT2 inhibitörleriyle tedavi edilen hastalarda rapor edilmiştir. Bazı hastalarda durumun ortaya çıkışı, kan glikoz değerlerinde sadece orta düzeyde (14 mmol/L'nin (250 mg/dL) altında) bir yükselme şeklinde ortaya çıkan atipik bir tablo şeklinde görülmüştür. DKA'nın, empagliflozinin daha yüksek dozlarında ortaya çıkma olasılığının daha fazla olup olmadığı bilinmemektedir.

DKA riski, bulantı, kusma, anoreksi, abdominal ağrı, aşırı susama, nefes almada güçlük, konfüzyon, olağan dışı yorgunluk veya uyku hali gibi, spesifik olmayan semptomların görülmesi halinde düşünülmelidir. Bu semptomlar ortaya çıkarsa, kan şekeri düzeyine bakmaksızın, hastalar derhal ketoasidoz açısından değerlendirilmelidir.

DKA şüphesi bulunan veya DKA tanısı konan hastalarda, empagliflozin ile tedavi derhal sonlandırılmalıdır.

Majör cerrahi prosedürler veya ciddi akut medikal hastalıklar için hastaneye yatırılan hastalarda, tedaviye ara verilmelidir. Bu hastalarda ketonların izlenmesi tavsiye edilir. İdrar yerine kan keton düzeylerinin ölçülmesi tercih edilir. Keton değerleri normale dönünce ve hastanın durumu stabilize edilince empagliflozin tedavisi yeniden başlatılabilir.

Empagliflozin tedavisine başlamadan önce, ketoasidoz predispozisyonu açısından hasta öyküsündeki etkenler değerlendirilmelidir.

Empagliflozin ile uzun süreli diyabetik ketoasidoz ve uzun süreli glukozüri gözlemlenmiştir. Diyabetik ketoasidoz, empagliflozinin kesilmesinden sonra plazma yarı ömründen beklenenden daha uzun sürebilir (bkz. Bölüm 5.2). İnsülin eksikliği gibi empagliflozinden bağımsız faktörler, ketoasidozun uzun süreli dönemlerinde rol oynayabilir.

Düşük beta-hücre fonksiyon rezervi olan hastalar (örneğin, düşük C-peptit düzeyli tip 2 diyabetli hastalar veya latent otoimmün diyabetli yetişkin hastalar (LADA) veya pankreatit hikayesi olan hastalar), kısıtlı gıda alımı veya ağır dehidratasyona yol açan durumlara sahip hastalar, insülin dozları azaltılmış hastalar ve akut tıbbi hastalık, cerrahi veya alkol bağımlılığına bağlı olarak insülin gereksinimi artan hastalarda DKA riski daha yüksek olabilir. SGLT2 inhibitörleri bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Daha önce, SGLT2 inhibitör tedavisi uygulanırken DKA görülen hastalarda, başka bir tetikleyici faktör net olarak tanımlanıp sorun çözülmedikçe, SGLT2 inhibitör tedavisine yeniden başlanması önerilmez.

GLYXAMBI, tip 1 diyabetli hastalarda kullanılmamalıdır. Tip 1 diyabetli hastalardaki bir klinik çalışma programına ait veriler, plaseboya kıyasla insüline ek olarak empagliflozin 10 mg ve 25 mg ile tedavi edilen hastalarda yaygın bir sıklıkla artan DKA göstermiştir.

Böbrek yetmezliği

60 mL/dk/1,73 m² altında eGFR veya <60 mL/dk altında CrCl değerlerine sahip hastalarda günlük empagliflozin/linagliptin dozu, 10 mg/5 mg ile sınırlıdır (bkz. Bölüm 4.2). eGFR, 30 mL/dk/1,73 m² altında veya CrCl, 30 mL/dk altında olduğunda empagliflozin/linagliptin önerilmez. Empagliflozin/linagliptin, SDBH'si olan hastalarda veya diyaliz hastalarında

kullanılmamalıdır. Bu hastalarda kullanımı destekleyecek verileri yetersizdir (bkz. Bölüm 4.2, 5.1 ve 5.2).

Böbrek fonksiyonunun izlenmesi

Böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi aşağıdaki gibi önerilir:

- GLYXAMBI'ye başlanmadan önce ve tedavi süresince düzenli aralıklarla, yani en az yılda bir (bkz. Bölüm 4.2, 5.1 ve 5.2),
- Birlikte kullanıldığında böbrek fonksiyonları üzerinde negatif bir etkisi olabilecek herhangi ilaca başlanmadan önce.

Hepatik hasar:

Klinik çalışmalarda empagliflozin ile hepatik hasar vakaları bildirilmiştir. Empagliflozin ile hepatik hasar arasında bir nedensellik ilişkisi kurulmamıştır.

Hematokrit yükselmesi:

Empagliflozin tedavisinde hematokritte yükselme gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hematokritte belirgin artış görülen hastalar izlenmeli ve altta yatan hematolojik hastalık açısından araştırılmalıdır.

Kronik böbrek hastalığı

Albüminüri varlığında ve yokluğunda kronik böbrek hastalığı olan hastalarda (eGFR ≥ 30 mL/dk/1,73 m²) diyabet tedavisine yönelik empagliflozin kullanımıyla ilgili deneyim mevcuttur. Albüminüri hastaları, empagliflozin ile tedaviden daha fazla fayda görebilir.

Hacim depleasyonu riski

SGLT2 inhibitörlerinin etki mekanizmasına bağlı olarak, terapötik glikozüriye eşlik eden osmotik diürez kan basıncında orta derecede bir düşmeye yol açabilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle bilinen kardiyovasküler hastalığı olan, hipotansiyon öyküsü olan antihipertansif tedavi (örneğin, tiyazid ve kıvrım diüretikleri, ayrıca bkz. Bölüm 4.5) alan hastalar veya 75 yaş ve üstündeki hastalar gibi empagliflozin ile indüklenen kan basıncı düşmesinin bir risk oluşturabildiği hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Empagliflozin alan hastalarda, sıvı kaybına yol açabilen durumlarda (örneğin, gastrointestinal hastalık) hacim durumunun (örneğin, fiziksel muayene, kan basıncı ölçümleri, hematokrit dahil laboratuvar testleri) ve elektrolit düzeylerinin dikkatle izlenmesi önerilir. Sıvı kaybı düzelinceye kadar, GLYXAMBI tedavisine geçici bir süre ara verilmesi düşünülmelidir.

Yaşlı hastalar:

Empagliflozinle tedavi edilen, özellikle de 25 mg/gün kullanan 75 yaş ve üstündeki hastalarda hacim depleasyonuna ait advers reaksiyon riskinin arttığı bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle, hacim depleasyonuna yol açabilecek bir ilaçla (örneğin, diüretikler, ACE inhibitörleri) eş zamanlı kullanılması halinde, bu hastaların sıvı alımlarına özellikle dikkat edilmelidir.

İdrar yolu enfeksiyonları

GLYXAMBI klinik çalışmalarında, empagliflozin veya linagliptin ile tedavi edilen hastalar ve GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalar arasında idrar yolu enfeksiyonu insidansları, genel olarak, benzer bulunmuştur. Empagliflozin klinik çalışmalarında idrar yolu enfeksiyonları insidansına göre sıklıklar karşılaştırılabilir bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.8).

18-24 hafta süreli plasebo kontrollü çift kör çalışmaların oluşturduğu bir havuzda, advers olay olarak bildirilen idrar yolu enfeksiyonlarının genel sıklığı, empagliflozin 25 mg ve plasebo ile

tedavi edilen hastalarda benzer bulunmuş, empagliflozin 10 mg ile tedavi edilenlerde ise daha yüksek olmuştur (bkz. Bölüm 4.8). Pazarlama sonrasında, empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda piyelonefrit ve ürosepsis dahil komplike idrar yolu enfeksiyonu vakaları bildirilmiştir. Piyelonefrit ve ürosepsis, klinik çalışmalarda GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalarda rapor edilmemiştir. Bununla birlikte, komplike idrar yolu enfeksiyonu görülen hastalarda GLYXAMBI tedavisine geçici bir süre ara verilmesi düşünülmelidir.

Perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni)

Empagliflozin dahil olmak üzere SGLT2 inhibitörü kullanan kadın ve erkek hastalarda, perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni olarak da bilinir) vakaları bildirilmiştir. Bu durum, seyrek ama ciddi ve potansiyel olarak hayati tehlike yaratan bir olaydır ve acil cerrahi girişim ve antibiyotik tedavisini gerektirir.

Hastalar, genital veya perineal bölgelerde ağrı, hassasiyet, eritem veya şişlik ile birlikte ateş veya kırıklık semptomlarından bazılarını birlikte hissetmeleri halinde doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır. Ürögenital enfeksiyon veya perineal absenin, nekrotizan fasiitten önce ortaya çıkabileceği akılda tutulmalıdır. Eğer Fournier gangreninden şüphe edilirse, GLYXAMBI tedavisi kesilmeli ve derhal tedavi (antibiyotikler ve cerrahi debridman dahil) başlanmalıdır.

Alt ekstremité amputasyonları:

Alt ekstremité amputasyonu (primer olarak baş parmak) vakalarında bir artış, diğer bir SGLT2 inhibitörü ile devam eden uzun dönemli klinik çalışmalarda gözlenmiştir. Bunun bir sınıf etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Tüm diyabetik hastalar için olduğu gibi, hastalara rutin koruyucu ayak bakımı konusunda eğitim verilmesi önemlidir.

Laboratuvar idrar tahlillerinin değerlendirilmesi

Empagliflozinin etki mekanizmasına bağlı olarak GLYXAMBI kullanan hastaların idrarında glikoz testi pozitif olacaktır.

1,5-anhidroglusitol (1,5-AG) tahlilinde müdahale

1,5-AG ölçümleri, SGLT2 inhibitörleri alan hastalarda glisemik kontrolün değerlendirilmesinde güvenilir olmadığından glisemik kontrolün 1,5-AG tahlili izlenmesi önerilmemektedir. Glisemik kontrolü izlemek için alternatif yöntemlerin kullanılması tavsiye edilir.

Akut pankreatit

Dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinin kullanımı akut pankreatit gelişimi riski ile ilişkilendirilmiştir. Linagliptin kullanan hastalarda akut pankreatit gözlenmiştir. Medyan gözlem süresi 2,2 yıl olan kardiyovasküler ve renal güvenlik çalışmasında (CARMELINA), linagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,3'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %0,1'inde tanısı doğrulanmış akut pankreatit bildirilmiştir. Hastalar, akut pankreatitin karakteristik semptomları hakkında bilgilendirilmelidir.

Eğer pankreatit şüphesi varsa, GLYXAMBI kesilmelidir; eğer akut pankreatit kesinleşmişse, GLYXAMBI tedavisine yeniden başlanmamalıdır. Pankreatit öyküsü olan hastalarda dikkat edilmelidir.

Artralji

DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, şiddetli ve sakatlığa yol açabilen artraljiye dair pazarlama sonrası vakalar raporlanmıştır. Tedavi başlangıcından itibaren, semptomların başlama zamanı bir gün ile yıllar arasında değişmiştir. İlaç bırakıldığında semptomların da ortadan kalktığı ve

hastalara aynı ilaç veya farklı bir DPP-4 inhibitörü yeniden verildiğinde semptomların tekrar meydana geldiği görülmüştür. DPP-4 inhibitörleri, şiddetli eklem ağrısının olası nedeni olarak düşünülmeli ve uygunsa ilaç bırakılmalıdır.

Büllöz Pemfigoid:

Linagliptin kullanan hastalarda büllöz pemfigoid gözlenmiştir. CARMELINA çalışmasında, linagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde büllöz pemfigoid bildirilmiş, plasebo ile tedavi edilen hastalarda ise bu reaksiyon gözlenmemiştir. DPP-4 inhibitörleri alan hastalarda, hastaneye başvuru gerektiren büllöz pemfigoid vakaları pazarlama sonrasında raporlanmıştır. Birçok vakada, ilaç bırakıldığında ve sistemik/topikal immünsupresif tedavi uygulandığında hastaların düzeldiği görülmüştür.

GLYXAMBI kullanırken ciltte oluşabilecek kabarcık ve erozyonların bildirilmesi hastalara anlatılmalıdır. Eğer büllöz pemfigoid riskinden şüphe edilirse, GLYXAMBI derhal bırakılmalı ve uygun tanı ve tedavi için hasta bir dermatoloğa yönlendirilmelidir.

Hipoglisemiye neden olduğu bilinen ilaçlarla birlikte kullanımı

Tek ajan olarak empagliflozin ve linagliptin, tek başına veya hipoglisemiye yol açmayan diğer antidiyabetiklerle (örneğin, metformin, tiazolidindionlar) birlikte kullanıldığında, plasebo ile benzer bir hipoglisemi insidansı göstermiştir. Hipoglisemiye yol açtığı bilinen antidiyabetikler ile kombine olarak kullanıldığında (örneğin, sülfonilüreler ve/veya insülin), her iki ajanın da hipoglisemi insidansı artmıştır (bkz. Bölüm 4.8).

GLYXAMBI'nin insülin ve/veya sülfonilüre ile birlikte kullanıldığı durumdaki hipoglisemi riski ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır. Ancak, GLYXAMBI antidiyabetiklerle birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır. Sülfonilüre veya insülin dozunda bir azaltma düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

GLYXAMBI ve diğer ilaçlarla hiçbir ilaç etkileşim çalışması yapılmamıştır, bununla birlikte etkileşim çalışmaları her bir etkin madde için yapılmıştır. Farmakokinetik çalışma sonuçlarına dayanarak, aşağıda belirtilenler hariç, yaygın olarak reçete edilen ilaçlarla birlikte alındığında, GLYXAMBI dozunun ayarlaması gerekmez.

Farmakodinamik etkileşimler

İnsülin ve sülfonilüreler:

İnsülin ve sülfonilüreler hipoglisemi riskini arttırabilir. Bu nedenle, GLYXAMBI ile kombine olarak kullanıldıklarında, hipoglisemi riskini azaltmak için insülin veya sülfonilüre dozunun düşürülmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 4.8).

Diüretikler:

Empagliflozin, tiyazid ve kıvrım diüretiklerinin diüretik etkisine katkıda bulunabilir, dehidratasyon ve hipotansiyon riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Farmakokinetik etkileşimler:

Diğer tıbbi ürünlerin empagliflozin üzerindeki etkisi

Empagliflozin, asıl olarak değişmeden atılır. Minör bir fraksiyon, üridin 5'-difosfoglukuronoziltransferaz (UGT) aracılığı ile metabolize edilir, bu nedenle, UGT inhibitörlerinin empagliflozin üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olması beklenmez (bkz. Bölüm 5.2). UGT indüksiyonunun empagliflozin üzerindeki etkisi (örn., rifampisin veya

fenitoin ile indüksiyon) çalışılmamıştır. Empagliflozinin etkililiğini azaltma risk potansiyeli sebebiyle, UGT enzimlerinin bilinen indükleyicileriyle birlikte kullanımı önerilmemektedir. Bu UGT enzimlerinin bir indükleyicisinin, birlikte uygulanması gerektiği takdirde, GLYXAMBI'ye yanıtı değerlendirmek için glisemik kontrolün izlenmesi uygundur.

Empagliflozinin, UGT enzimlerinin ve OAT3'ün bir inhibitörü olan probenesid ile eş zamanlı kullanılması, empagliflozinin pik plazma konsantrasyonunda (C_{maks}) %26 ve konsantrasyon zaman eğrisinin altında kalan alanda (EAA) %53 oranında bir artışla sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

OAT3 ve OATP1B1/1B3 taşıyıcılarının bir *in vitro* inhibitörü olan gemfibrozil ile yapılan bir etkileşim çalışmasında, iki ilacın birlikte alınmasını takiben, empagliflozin C_{maks} 'ta %15, EAA değerinde %59 artış görülmüştür. Bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

OATP1B1/1B3 taşıyıcılarının, rifampisininin birlikte kullanılmasıyla inhibisyonu, empagliflozinin C_{maks} değerinde %75, EAA değerinde %35 artışa neden olmuştur. Bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir.

Etkileşim çalışmaları, metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, varfarin, verapamil, ramipril, simvastatin, torasemid ve hidroklorotiyazid ile eş zamanlı olarak uygulanmasının empagliflozin farmakokinetiğini etkilemediğini düşündürmüştür.

Empagliflozinin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

Empagliflozin, renal lityum atılımını artırabilir ve kan lityum düzeyleri azalabilir. Empagliflozine başladıktan ve doz değişikliklerinden sonra lityum serum konsantrasyonu daha sık izlenmelidir. Lityum serum konsantrasyonunu izlemek için hastayı, lityum reçete eden doktora sevk ediniz.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan etkileşim çalışmaları, empagliflozinin, metformin, glimepirid, pioglitazon, sitagliptin, linagliptin, simvastatin, varfarin, ramipril, digoksin, diüretikler ve oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmadığını düşündürmüştür.

Diğer ilaçların linagliptin üzerindeki etkisi

Rifampisin ile birlikte kullanımı, linagliptin maruziyetini %40 oranında azaltmıştır, bu durum, güçlü bir P-glikoprotein (P-gp) veya sitokrom P450 (CYP) izoenzimi CYP3A4 indükleyicisi ile birlikte alındığında, özellikle uzun dönem kullanıldığında, linagliptin etkililiğinin azalabildiğini düşündürmüştür (bkz. Bölüm 5.2). Karbamazepin, fenobarbital ve fenitoin gibi diğer güçlü P-gp ve CYP3A4 indükleyicileri ile birlikte kullanımı çalışılmamıştır.

5 mg'lık tek doz oral linagliptin ile P-glikoprotein ve CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörü olan ritonavirin çoklu 200 mg oral dozlarının eşzamanlı uygulanması, linagliptinin EAA ile C_{maks} değerlerini, sırasıyla, yaklaşık iki ve üç kat artırmıştır. Linagliptinin terapötik dozlarında, genellikle %1'inden daha az olan bağlanmamış konsantrasyonları, ritonavir ile birlikte kullanımdan sonra 4-5 kat artmıştır. Linagliptinin, ritonavir ile birlikte olan ve birlikte olmayan kararlı durum plazma konsantrasyon simülasyonları, maruziyetteki artışın birikimde artış ile ilişkili olmayacağını göstermiştir. Linagliptin farmakokinetiğindeki bu değişiklikler, klinik olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu nedenle, diğer P-glikoprotein/CYP3A4 inhibitörleri ile klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmez.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan etkileşim çalışmaları, linagliptin farmakokinetiğinin metformin ve glibenklamid ile beraber kullanımından etkilenmediğini düşündürmüştür.

Linagliptinin diğer ilaçlar üzerindeki etkisi

Linagliptin, CYP izoenzimi CYP3A4'ün zayıf bir kompetitif ve zayıf-orta mekanizmaya dayalı bir inhibitördür, ancak diğer CYP izoenzimlerini inhibe etmez. CYP izoenzimlerini indüklemeyiz. Linagliptin, bir P-glikoprotein (p-gp) substratıdır ve digoksinin P- glikoprotein ile yönetilen transportunu düşük potensle inhibe eder.

Linagliptinin metformin, glibenklamid, simvastatin, pioglitazon, varfarin, digoksin, empagliflozin veya oral kontraseptiflerin farmakokinetiği üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisi görülmemiştir. Bu durum, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, P-gp ve organik katyonik taşıyıcı (OCT) substratları ile ilaç etkileşimlerine neden olma eğiliminin düşük olduğunu gösteren *in vivo* bir kanıttır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği olan hastalarda ve geriyatrik popülasyonda GLYXAMBI ile etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

GLYXAMBI ile hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

GLYXAMBI'nin gebelik üzerindeki etkileri bilinmemektedir. Her bir bileşen ile ilgili etkiler aşağıda açıklanmıştır.

Gebelik dönemi

Empagliflozin ve linagliptinin gebe kadınlarda kullanımına dair veri yoktur.

Hayvan çalışmaları, empagliflozin ve linagliptinin, geç gestasyon döneminde plasentaya geçtiğini göstermekte, ancak, erken embriyonik gelişim dönemi ile ilgili empagliflozin veya linagliptinin doğrudan veya dolaylı bir zararını göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Empagliflozin ile yapılan hayvan çalışmaları, postnatal gelişim üzerinde advers etkiler göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Koruyucu önlem olarak, gebelik süresince GLYXAMBI kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsanlarda, empagliflozin ve linagliptinin süte geçişi ile ilgili bir veri yoktur. Mevcut klinik dışı veriler, hayvanlarda empagliflozin ve linagliptinin süte geçtiğini göstermiştir. Yenidoğan veya infantlar için bir risk göz ardı edilemez. GLYXAMBI, emzirme süresince kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

GLYXAMBI veya ayrı ayrı aktif bileşenlerinin insan fertilitesi üzerine etkileri çalışılmamıştır. Tekli ajanlar olarak empagliflozin ve linagliptin ile yapılan klinik dışı çalışmalar, fertilite üzerinde doğrudan veya dolaylı zararlı bir etki göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

GLYXAMBI araç ve makine kullanımını minör düzeyde etkiler. Hastalar, araç ve makine kullanımı sırasında özellikle, GLYXAMBI, hipoglisemiye yol açtığı bilinen diğer antidiyabetik ilaçlarla (örneğin, insülin ve analogları, sülfonilüreler) birlikte kullanılıyorsa, oluşabilecek hipoglisemiden kaçınmak için gerekli önlemleri almaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En sık bildirilen advers reaksiyon, idrar yolu enfeksiyonudur (GLYXAMBI 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin ile %7,5 ve GLYXAMBI 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin ile %8,5) (Bkz. Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması). En ciddi advers reaksiyonlar, ketoasidoz (<%0,1), pankreatit (%0,2), hipersensitivite (%0,6) ve hipoglisemi (%2,4) olmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Genel olarak, GLYXAMBI güvenlik profili, her bir aktif bileşenin (empagliflozin ve linagliptin) güvenlik profilleriyle aynı doğrultudadır. GLYXAMBI ile herhangi bir ek advers reaksiyon tanımlanmamıştır.

Advers reaksiyonların tablolı listesi

Aşağıdaki tabloda gösterilen advers reaksiyonlar (bkz. Tablo 2), sistem organ sınıfına göre listelenmiştir ve empagliflozin ve linagliptin monoterapilerinin güvenlik profiline dayanmaktadır. Sıklık kategorileri, çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde tanımlanmıştır.

Tablo 2: Bildirilen plasebo kontrollü çalışmalar ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers reaksiyonların (MedDRA) tablololu listesi

Sistem organ sınıfı	Sıklık	Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın	İdrar yolu enfeksiyonu ^{1,*} (piyelonefrit ve ürosepsis dahil) ⁴
	Yaygın	Vajinal moniliyaz, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar ^{1,*}
	Yaygın	Nazofarenjit ²
	Seyrek	Perineumda nekrotizan fasiit (Fournier gangreni) [#]
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipersensitivite ²
	Yaygın olmayan	Anjioödem ^{3,4} , ürtiker ^{3,4}
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Hipoglisemi (sülfonilüre veya insülin ile birlikte kullanıldığında) [*]
	Yaygın	Susuzluk
	Seyrek	Diyabetik ketoasidoz ^{4,#}
Vasküler hastalıklar	Yaygın olmayan	Hacim deplesyonu ^{1,*;b}
Solunum göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	Yaygın	Öksürük ²
Gastrointestinal hastalıklar	Yaygın	Konstipasyon
	Yaygın olmayan	Pankreatit ²
	Seyrek	Ağızda ülserasyon ³
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Prurit ¹
	Yaygın	Döküntü ^{3,4}
	Bilinmiyor	Büllöz pemfigoid (bkz. Bölüm 4.4) ^{2,a}
Böbrek ve idrar yolu hastalıkları	Yaygın	İdrar yapmada artış ^{1,*}
	Yaygın olmayan	Dizüri ¹
	Çok seyrek	Tübülointerstisyel nefrit ⁴
Araştırmalar	Yaygın	Amilaz artışı ²
	Yaygın	Lipaz artışı ²
	Yaygın olmayan	Hematokrit artışı ^{1,5}
	Yaygın olmayan	Serum lipidlerinde artış ^{1,6}
	Yaygın olmayan	Kan kreatinin düzeyinde artış/Glomerüler filtrasyon hızında azalma ^{1,*}

¹ Empagliflozinle deneyimlerden derlenmiştir

² Linagliptinle deneyimlerden derlenmiştir

³ Linagliptin pazar sonrası deneyimlerinden derlenmiştir

⁴ Empagliflozin pazar sonrası deneyimlerinden derlenmiştir

⁵ Hematokritte başlangıca göre ortalama değişiklikler GLYXAMBI 10mg/5mg ve 25 mg/5 mg için sırası ile %3,3 ve %4,2, buna karşılık plasebo için %0,2'dir. Empagliflozin ile bir klinik çalışmada, tedavinin durdurulmasından sonraki 30 günlük takip süresinden sonra hematokrit değerleri başlangıç değerlerine doğru geri dönmüştür.

⁶ GLYXAMBI 10mg/5mg ve 25 mg/5 mg'a karşı plasebo ile başlangıca göre ortalama artış yüzdesi sırası ile total kolesterol için %3,2 ve %4,6'a karşı %0,5, HDL-kolesterol için %8,5 ve %6,2'e karşı %0,4, LDL kolesterol için %5,8 ve %11'a karşı %3,3, trigliserit için %-0,5 ve %3,3'e karşı %6,4.

^a CARMELINA çalışmasında (bkz. Bölüm 5.1) linagliptin ile tedavi edilen hastaların %0,2'sinde büllöz pemfigoid bildirilmiştir. Plasebo ile tedavi edilen hastalarda bildirilmemiştir.

^b (Hastaların yarısının, tip 2 diabetes mellitus'lu olduğu) kalp yetersizliği olan hastalardaki empagliflozin çalışmalarına ait havuzlanmış veriler, daha yüksek bir hacim deplesyonu sıklığı sergilemiştir ("çok yaygın": plasebo için %9,7'ye kıyasla empagliflozin için %11,4).

[#] Bkz. Bölüm 4.4

* Ek bilgi için aşağıdaki alt başlığa bakınız

Seçilmiş advers reaksiyonların açıklanması

Hipoglisemi

Tip 2 diyabeti olan ve metforminle arka plan tedavide yeterli glisemik kontrolü sağlanamayan hastalarda yürütülen GLYXAMBI havuzlanmış klinik çalışmalarda, bildirilen hipoglisemik olayların sıklığı %2,4 olmuştur. Doğrulan hipoglisemik olayların insidansı düşüktür (<%1,5). Empagliflozin veya linagliptin tedavisi ile karşılaştırıldığında, GLYXAMBI'nin farklı doz yitilikleriyle tedavi edilen hastalardaki insidansta belirgin bir farklılık yoktur.

Aktif kontrollü veya plasebo kontrollü çalışmalarda, GLYXAMBI alan bir hastada, doğrulanmış (araştırmacı tarafından tanımlanmış) majör bir hipoglisemik olay (yardım gerektiren olay olarak tanımlanmıştır) gözlenmiştir (genel sıklık %0,1).

Empagliflozin ve linagliptinden elde edilen deneyimlere dayanarak, birlikte insülin ve/veya sülfonilüre tedavisi ile hipoglisemi riskinde bir artış beklenir (bkz. Bölüm 4.4 ve aşağıdaki bilgiler).

Empagliflozin ile hipoglisemi

Hipoglisemi görülme sıklığı, ilgili çalışmalarda, arka plan tedavisine bağlıdır ve monoterapi olarak, metformine ekleme tedavisi olarak ve pioglitazon+/-metformine ekleme tedavisi olarak, empagliflozin ile plasebo için benzerdir. Hipoglisemisi olan hastaların sıklığı, metformin+sülfonilüreye ekleme tedavisi olarak (empagliflozin 10 mg: %16,1, empagliflozin 25 mg: %11,5, plasebo %8,4), bazal insülin+/-metformin ve +/-sülfonilüreye ekleme tedavisi olarak (ilk 18 hafta boyunca insülinin ayarlanamadığı sürede empagliflozin 10 mg: %19,5, empagliflozin 25 mg: %28,4, plasebo %20,6; 78 hafta süreli çalışma boyunca empagliflozin 10 mg ve 25 mg: %36,1, plasebo %35,3) ve metforminle birlikte veya birlikte olmayan şekilde MDI insüline ekleme tedavisi olarak verildiğinde (ilk 18 hafta boyunca insülinin ayarlanamadığı sürede empagliflozin 10 mg: %39,8, empagliflozin 25 mg: %41,3, plasebo: %37,2; 52 hafta süreli çalışma boyunca empagliflozin 10 mg: %51,1, empagliflozin 25 mg: %57,7, plasebo: %58) plaseboya göre, empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda artmıştır.

Empagliflozin ile majör hipoglisemi (yardım gerektiren olaylar)

Majör hipoglisemik olay yaşayan hastaların sıklığı düşüktür (<%1) ve monoterapi, metformin +/- sülfonilüreye ekleme tedavisi ve pioglitazon+/-metformine ekleme tedavisi olarak, empagliflozin ile plasebo için benzerdir.

Majör hipoglisemik olay yaşayan hastaların sıklığı, bazal insülin +/- metformin ve +/- sülfonilüreye ekleme tedavisi olarak (insülinin ayarlanamadığı ilk 18 hafta boyunca: empagliflozin 10 mg: %0, empagliflozin 25 mg: %1,3, plasebo: %0; 78 hafta süreli çalışma boyunca empagliflozin 10 mg: %0, empagliflozin 25 mg: %1,3, plasebo: %0) ve metforminle birlikte veya birlikte olmayan şekilde MDI insüline ekleme tedavisi olarak verildiğinde (ilk 18 hafta boyunca insülinin ayarlanamadığı sürede ve 52 hafta süreli çalışma boyunca, empagliflozin 10 mg: %1,6, empagliflozin 25 mg: %0,5, plasebo: %1,6) plaseboya göre, empagliflozin ile artmıştır.

Linagliptin ile hipoglisemi

Klinik çalışmalarda linagliptin ile en sık bildirilen advers olay, linagliptin+metformin+sülfonilüre (%22,9'a karşılık plasebo %14,8) üçlü kombinasyonu ile görülen hipoglisemidir.

Plasebo kontrollü çalışmalarda hipoglisemi (%10,9; N=471) hafif (%80; N=384), orta (%16,6; N=78) veya şiddetli (%1,9; N=9) yoğunlukta gözlenmiştir.

İdrar yolu enfeksiyonu

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda, GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalardaki idrar yolu enfeksiyonu sıklığı (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: %8,5; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: %7,5), empagliflozin ve linagliptin ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında belirgin bir fark göstermemiştir. Sıklıklar, empagliflozin klinik çalışmalarında bildirilenler ile karşılaştırılabilir bulunmuştur (bkz. Bölüm 4.4).

Empagliflozin çalışmalarında, idrar yolu enfeksiyonu genel sıklığı, empagliflozin 25 mg ve plasebo (%7 ve %7,2) ile tedavi edilen hastalarda benzerdir ve empagliflozin 10 mg (%8,8) ile tedavi edilen hastalarda daha yüksektir. Plaseboya benzer şekilde, kronik veya tekrarlayan idrar yolu enfeksiyonu öyküsü olan hastalarda, empagliflozin için idrar yolu enfeksiyonu daha sık bildirilmiştir. İdrar yolu enfeksiyonunun yoğunluğu, hafif, orta ve şiddetli yoğunluk bildiren raporlar için plasebo ile benzerdir. İdrar yolu enfeksiyonu, empagliflozin ile tedavi edilen kadın hastalarda plaseboya göre daha sık bildirilmiştir, ancak erkek hastalar için bu durum geçerli değildir.

Vajinal monoliyaz, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda, GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalardaki genital enfeksiyonlar (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: %3; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: %2,5), linagliptine göre daha sık, ancak empagliflozine göre daha az sıklıkta bildirilmiştir. Genel olarak, GLYXAMBI için sıklıklar, empagliflozin klinik çalışmalarında rapor edilenlerle karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Empagliflozin çalışmalarında, vajinal monoliyaz, vulvovajinit, balanit ve diğer genital enfeksiyonlar plasebo (%1) ile karşılaştırıldığında, empagliflozin 10 mg (%4) ve empagliflozin 25 mg (%3,9) tedavilerinde daha sık bildirilmiştir. Bu enfeksiyonlar, plasebo ile karşılaştırıldığında, kadın hastalarda empagliflozin ile daha sık bildirilmiştir. Sıklıktaki farklılıklar erkek hastalarda daha az belirgindir. Genital kanal enfeksiyonları, hafif ve orta derecededir ve hiçbirinin yoğunluğu şiddetli olmamıştır. Genital enfeksiyonlarla eş zamanlı olarak fimosiz/edinilmiş fimosiz vakaları bildirilmiş olup bazı vakalarda sirkumsizyon gerekmiştir.

İdrar çıkışında artış

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda, idrar çıkışında artış, GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalarda (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: %2,6; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: %1,4), linagliptine göre daha sık ve empagliflozine göre benzer sıklıkta bildirilmiştir. Genel olarak, GLYXAMBI için sıklıklar, empagliflozin klinik çalışmalarında bildirilenlerle karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Empagliflozin ile yapılan klinik çalışmalarda, ürinyasyon artışı (önceden tanımlanmış terimler olan pollakiüri, poliüri, nokturi dahil), plaseboyla karşılaştırıldığında (%1,4) empagliflozin (empagliflozin 10 mg: %3,5; empagliflozin 25 mg: %3,3) ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek sıklıkta gözlenmiştir. İdrar çıkışında artış, çoğunlukla hafif veya orta yoğunluktadır. Bildirilmiş nokturi sıklığı, plasebo ve empagliflozin arasında karşılaştırılabilir oranlardadır (<%1).

Hacim depresyonu

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda, GLYXAMBI ile tedavi edilen hastalardaki hacim depresyonu sıklığı (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: %0,4; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: %0,8), empagliflozin ve linagliptin ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında belirgin bir fark göstermemiştir. Sıklıklar, empagliflozinin klinik çalışmalarında bildirilenler ile karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Empagliflozin ile yapılan klinik çalışmalarda, hacim depresyonu genel sıklığı (önceden tanımlanmış terimler olan; kan basıncında (ambulator) düşme, sistolik kan basıncında düşme, dehidratasyon, hipotansiyon, hipovolemi, ortostatik hipotansiyon ve senkop dahil), empagliflozin (empagliflozin 10 mg: %0,6; empagliflozin 25 mg: %0,4) ve plasebo (%0,3) ile tedavi edilen hastalarda benzerdir. 75 yaş ve üstündeki hastalarda hacim depresyonu sıklığı, plaseboyla (%2,1) karşılaştırıldığında, empagliflozin 10 mg (%2,3) veya empagliflozin 25 mg (%4,3) ile tedavi edilen hastalarda artmıştır.

Kan kreatinin düzeyinde artma/Glomerüler filtrasyon hızında azalma

GLYXAMBI ile yapılan klinik çalışmalarda kan kreatinin düzeyinde yükselme (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: %0,4; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: %0) ve glomerüler filtrasyon hızında azalma (GLYXAMBI 25 mg/5 mg: %0,4; GLYXAMBI 10 mg/5 mg: %0,6) olan hastaların sıklığı, empagliflozin klinik çalışmalarında bildirilenler ile karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Empagliflozin ile yapılan klinik çalışmalarda, kan kreatinin düzeyinde yükselme ve glomerüler filtrasyon hızında azalma olan hastaların genel sıklığı, empagliflozin ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda benzerdir (kan kreatinin düzeyinde yükselme: empagliflozin 10 mg: %0,6; empagliflozin 25 mg: %0,1, plasebo %0,5; glomerüler filtrasyon hızında azalma: empagliflozin 10 mg: %0,1; empagliflozin 25 mg: %0, plasebo %0,3).

Yaşlı hastalar

Klinik çalışmalarda 75 yaş ve üstünde 19 hasta GLYXAMBI ile tedavi edilmiştir. Hiçbir hasta 85 yaşın üstünde değildir. GLYXAMBI'nin güvenlilik profili yaşlılarda farklılık göstermemiştir. Empagliflozin ile deneyimlere dayanarak, yaşlı hastalarda hacim depresyonu riski artmış olabilir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon

Genel olarak, 10 ila 17 yaşındaki tip 2 diabetes mellitus'lu pediyatrik hastalardaki klinik çalışmalarda, empagliflozin veya linagliptinin güvenlilik profili, yetişkin popülasyonda gözlemlenenle benzerlik göstermiştir. Ancak plaseboya kıyasla empagliflozin havuzlanmış grubundaki hastalar için daha yüksek genel hipoglisemi oranları görülmüştür (empagliflozin 10 mg ve 25 mg, havuzlanmış: %23,1, plasebo: %9,4). Bu olayların hiçbiri şiddetli değildir veya yardım gerektirmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Kontrollü klinik çalışmalarda, sağlıklı gönüllülerde 800 mg doza kadar (önerilen en yüksek günlük dozun 32 katına eşdeğer) tek doz ve tip 2 diyabet hastalarında günlük 100 mg'a kadar çoklu dozlarda (önerilen en yüksek günlük dozun 4 katına eşdeğer) empagliflozin uygulanması ile herhangi bir toksisite gözlenmemiştir. Empagliflozin idrarla glikozun atılmasını artırarak idrar hacminin artmasına yol açmıştır. İdrar hacminde gözlenen artış doza bağımlı değildir. İnsanlarda 800 mg'ın üstündeki dozlarda bir deneyim yoktur.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan kontrollü klinik çalışmalar sırasında genel olarak 600 mg doza kadar (önerilen dozun 120 katına eşdeğer) tek doz linagliptin iyi tolere edilmiştir. İnsanlarda 600 mg'ın üstündeki dozlarda bir deneyim yoktur.

Tedavi

Doz aşımı halinde, genel destekleyici önlemler alınmalıdır (örneğin, emilmeyen materyalin gastrointestinal yoldan uzaklaştırılması, klinik izlem yapılması ve gerekli klinik önlemlerin alınması).

Empagliflozinin hemodiyaliz ile uzaklaştırılması çalışılmamıştır. Linagliptinin, hemodiyaliz veya peritoneal diyalizle terapötik olarak anlamlı derecede elimine edilmesi beklenmez.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diyabette kullanılan ilaçlar, kan glikozunu düşürücü ilaç kombinasyonları

ATC kodu: A10BD19

Etki mekanizması

GLYXAMBI, tip 2 diyabetli hastalarda glisemik kontrolü iyileştirmek için, birbirini tamamlayan etki mekanizmalarına sahip, iki antihiperglisemik tıbbi ürünün kombinasyonudur: empagliflozin, bir sodyum-glikoz ko-transporter (SGLT2) inhibitörü ve linagliptin, bir dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörü.

Empagliflozin

Empagliflozin, geri dönüşümlü, yüksek ölçüde potent (IC_{50} 1,3 nmol) ve selektif kompetitif, bir SGLT2 inhibitörüdür. Empagliflozin, periferik dokulara glikoz taşınması için önemli olan diğer glikoz taşıyıcılarını inhibe etmez ve bağırsaktan glikoz emiliminden sorumlu majör taşıyıcı olan SGLT1 ile karşılaştırıldığında SGLT2 için 5.000 kat daha selektiftir.

SGLT2 böbreklerde yüksek oranda eksprese edilir, diğer dokularda ekspresyonu ya yoktur ya da çok düşüktür. Asıl taşıyıcı olarak, glikozun glomerüler filtrattan tekrar dolaşıma emiliminden sorumludur. Tip 2 diyabeti ve hiperglisemisi olan hastalarda daha yüksek miktarlarda glikoz filtrelenir ve tekrar emilir.

Empagliflozin, Tip 2 diyabetli hastalarda renal glikozun tekrar emilmesini azaltarak glisemik kontrolü iyileştirir. Böbreklerden bu glikoüretik mekanizma ile uzaklaştırılan glikoz miktarı, kan glikoz konsantrasyonuna ve glomerüler filtrasyon hızına (GFR) bağlıdır. Tip 2 diabetes mellitus ve hiperglisemisi olan hastalarda SGLT2 inhibisyonu idrarla aşırı glikoz atılımına neden olur. Ayrıca, empagliflozin başlanması, sodyum atılımını artırarak osmotik diüze ve intravasküler hacimde azalmaya neden olur.

Tip 2 diyabet hastalarında idrarla glikoz atılımı, empagliflozinin ilk dozunu takiben hemen ortaya çıkar ve 24 saatlik doz aralıkları boyunca devam eder. İdrarla glikoz atılımının artışı, 4 haftalık tedavi döneminin sonunda sağlanır ve yaklaşık ortalama 78 g/gündür. İdrarla glikoz atılımının artması, tip 2 diyabet hastalarında plazma glikoz düzeylerinin hızla azalmasına yol açar.

Empagliflozin hem açlık hem de tokluk plazma glikoz düzeylerinde iyileşme yapar. Empagliflozinin etki mekanizması beta hücre fonksiyonundan ve insülin yolağından bağımsızdır ve bu durum hipoglisemi riskinin düşük olmasına katkıda bulunur. Homeostasis Model Assessment- β (HOMA- β) dahil beta hücre fonksiyonunun yerini tutucu (surrogate) göstergelerinde iyileşme kaydedilmiştir. Ek olarak, idrarla glikoz atılımı kalori kaybını tetikler, vücuttan yağ kaybı ve vücut ağırlığında düşme ile ilişkilidir. Empagliflozin ile gözlenen glikozüri diürez ile birliktedir ve bu durum kan basıncının uzun süreli ve orta derecedeki düşmesine katkıda bulunabilir. Empagliflozin ile gözlenen glikozüri, natriürez ve ozmotik diürez kardiyovasküler sonuçlarının iyileşmesine katkıda bulunabilir.

Linagliptin

Linagliptin, inkretin hormonları GLP-1 ve GIP'nin (glukagon benzeri peptid-1, glikoza bağımlı insülinotropik polipeptid) inaktivasyonunda rol oynayan bir enzim olan DPP-4'ün inhibitörüdür. Bu hormonlar DPP-4 enzimi tarafından hızla degrade edilirler. Her iki inkretin hormonu da glikoz homeostazının fizyolojik regülasyonunda yer alır. İnkretinler gün boyunca düşük bazal bir düzeyde salgılanır ve yemeklerden hemen sonra düzeyleri artar. GLP-1 ve GIP, normal ve yükselmiş kan glikoz düzeylerinin varlığında pankreastaki beta hücrelerinden insülin biyosentezini ve salgılanmasını artırır. Ayrıca GLP-1 pankreastaki alfa hücrelerinden glukagon salgılanmasını azaltarak, hepatik glikoz çıkışının azalmasına neden olur. Linagliptin, DPP-4'ye geri dönüşümlü olarak, çok etkin bir şekilde bağlanır ve böylece aktif inkretin düzeylerinde uzun süreli bir artışa ve uzamaya yol açar. Linagliptin, insülin sekresyonunu glikoz bağımlı şekilde artırır ve glukagon sekresyonunu azaltır. Böylece, glikoz homeostazında genel bir iyileşme sağlar. Linagliptin DPP-4'e selektif olarak bağlanır. DPP-4'e selektivitesi *in vitro* olarak, DPP-8 veya DPP-9 aktivitesine kıyasla 10.000 kattan fazladır.

Klinik etkililik ve güvenlik

Tip 2 diabetes mellitus'u olan ve glisemik kontrolü yetersiz toplam 2.173 hasta klinik çalışmalarda GLYXAMBI güvenlik ve etkililiğini değerlendirmek üzere tedavi edilmiştir. 1.005 hasta GLYXAMBI 10 mg empagliflozin/5 mg linagliptin veya 25 mg empagliflozin/5 mg linagliptin ile tedavi edilmiştir. Klinik çalışmalarda hastalar, 24 haftaya veya 52 haftaya kadar sürelerle tedavi edilmiştir.

Metformine ekleme tedavisi olarak GLYXAMBI

Bir faktöriyel tasarımlı çalışmada, metformin ile yeterli kontrol sağlanamayan hastalar, 24 hafta boyunca, GLYXAMBI 10 mg/5 mg, GLYXAMBI 25 mg/5 mg, empagliflozin 10 mg, empagliflozin 25 mg veya linagliptin 5 mg ile tedavi edilmiştir. GLYXAMBI tedavisi, HbA_{1c}'de ve açlık plazma glikozunda (FPG), linagliptin 5 mg ile ve ayrıca empagliflozin 10 mg veya 25 mg ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler ile sonuçlanmıştır. GLYXAMBI ayrıca, vücut ağırlığında, linagliptin 5 mg ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır.

Tablo 3: Metformin ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda ekleme tedavisi olarak GLYXAMBI ile ayrı ayrı bileşenlerin karşılaştırıldığı klinik çalışmada etkililik parametreleri

	GLYXAMBI 25 mg/ 5 mg	GLYXAMBI 10 mg/5 mg	Empagliflozin 25 mg	Empagliflozin 10 mg	Linagliptin 5 mg
Primer sonlanım noktası: HbA_{1c} (%) – 24 hafta					
Analiz edilen hasta sayısı	134	135	140	137	128
Başlangıç ortalama (SE)	7,9 (0,07)	7,95 (0,07)	8,02 (0,07)	8 (0,08)	8,02 (0,08)
24 haftada Başlangıca göre değişiklik ¹ : -Uyarlanmış ortalama ² (pSE)	-1,19 (0,06)	-1,08 (0,06)	-0,62 (0,06)	-0,66 (0,06)	-0,7 (0,06)
Empagliflozinle karşılaştırma ¹ : - Uyarlanmış ortalama ² (SE) - % 95 GA - p-değeri	25 mg'a karşı -0,58 (0,09) 0,75, -0,41 <0,0001	10 mg'a karşı -0,42 (0,09) -0,59, -0,25 <0,0001	--	--	--
Linagliptin 5 mg ile karşılaştırma ¹ : -Uyarlanmış ortalama ² (SE) - % 95 GA - p-değeri	-0,50 (0,09) -0,67, -0,32 <0,0001	-0,39 (0,09) -0,56, -0,21 <0,0001	--	--	--

¹ İleri taşınan son gözlem (LOCF) (glisemik kurtarma öncesi)

² Başlangıç değeri ve tabakalandırma için uyarlanmış ortalama

Başlangıç HbA_{1c} değeri %8,5'tan daha yüksek veya eşit olan önceden belirlenmiş bir alt gruba ait hastalarda, HbA_{1c}'de başlangıca göre olan azalma, 24 haftada, GLYXAMBI 25 mg/5 mg ile %-1,8 (linagliptin 5 mg' a karşı p<0,0001; empagliflozin 25 mg'a karşı p<0,001) ve GLYXAMBI 10 mg/5 mg ile %-1,6'dır (linagliptin 5 mg'a karşı p<0,01, empagliflozin 10 mg'a karşılık anlamlı değil).

Genel olarak, HbA_{1c} değerlerinde 24. haftada gözlenen azalma 52. haftada da devam etmiştir.

Metformin ve linagliptinle yeterli kontrol sağlanamayan hastalarda empagliflozin

Metforminin tolere edilen maksimum dozlarıyla yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda, 16 hafta süreyle, linagliptin 5 mg açık etiketli olarak eklenmiştir. Bu 16 haftalık süreden sonra yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalar, 24 hafta süreyle çift kör olarak, empagliflozin 10 mg veya empagliflozin 25 mg veya plasebo tedavisi almıştır. Bu çift kör döneminden sonra, hem empagliflozin 10 mg hem de empagliflozin 25 mg ile tedavi, plaseboyla karşılaştırıldığında, HbA_{1c}, açlık plazma glikozu ve vücut ağırlığında istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Tüm hastalar çalışma boyunca metformin ve 5 mg linagliptin tedavisine devam etmiştir. Başlangıç HbA_{1c} ≥ %7 olan istatistiksel olarak anlamlı sayıda hasta, plasebo ile karşılaştırıldığında her iki empagliflozin dozuyla hedef HbA_{1c} < %7'ye ulaşmıştır (bkz. Tablo 4). Empagliflozin ile 24 haftalık tedavi sonrasında, sistolik ve diastolik kan basınçları düşmüştür, empagliflozin 25 mg için -2,6/-1,1 mmHg (SKB ve DKB için plaseboya karşı anlamlı değil), empagliflozin 10 mg için -1,3/-0,1 mmHg (SKB ve DKB için plaseboya karşı anlamlı değil).

24 hafta sonra, empagliflozin 25 mg ile tedavi edilen 4 hastada (% 3,6), empagliflozin 10 mg ile tedavi edilen 2 hastada (%1,8) ve plasebo verilen 13 hastada (%12) kurtarma tedavisi uygulanmıştır (tüm hastalar metformin+5 mg linagliptin arka plan tedavisi almıştır).

Tablo 4: Metformin ve 5 mg linagliptin ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda ekleme tedavisi olarak empagliflozinin plaseboyla karşılaştırıldığı klinik çalışmada etkililik parametreleri

	Metformin + linagliptin 5 mg		
	Empagliflozin 10 mg ¹	Empagliflozin 25 mg ¹	Plasebo ²
HbA_{1c} (%) - 24 hafta³			
N	109	110	106
Başlangıç (ortalama)	7,97	7,97	7,96
Başlangıca göre değişiklik (uyarlanmış ortalama)	-0,65	-0,56	0,14
Plaseboyla karşılaştırma (uyarlanmış ortalama) (% 95 GA) ²	-0,79 (-1,02, -0,55) p<0,0001	-0,7 (-0,93, -0,46) p<0,0001	
Vücut ağırlığı-24 hafta³			
N	109	110	106
Başlangıç (ortalama) kg	88,4	84,4	82,3
Başlangıca göre değişiklik (uyarlanmış ortalama)	-3,1	-2,5	-0,3
Plaseboyla karşılaştırma (uyarlanmış ortalama) (% 95 GA) ¹	-2,8 (-3,5, -2,1) p<0,0001	-2,2 (-2,9, -1,5) p<0,0001	
Başlangıç HbA_{1c} ≥%7 olup HbA_{1c}<%7 değerine ulaşan hastalar (%) – 24 hafta⁴			
N	100	107	100
A1C <%7 değerine ulaşan hastalar (%)	37	32,7	17
Plaseboyla karşılaştırma (odds oranı) (%95 GA) ⁵	4 (1,9, 8,7)	2,9 (1,4, 6,1)	

¹ Empagliflozin 10 mg veya 25 mg gruplarına randomize edilen hastalar, metformine ekleme olarak GLYXAMBI 10 mg/5 mg veya 25 mg/5 mg almıştır.

² Plasebo grubuna randomize edilen hastalar, arka plan metformin ile plasebo+ linagliptin 5 mg almıştır.

³ Tam analiz seti (FAS) (OC) tekrarlanan ölçümleri için karışık-etki modelleri (MMRM) arasında, başlangıç HbA_{1c}, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge, vizit tedavisi ve vizit etkileşim tedavisi bulunur. FPG için, başlangıç FPG de dahil edilmiştir. Ağırlık için, başlangıç ağırlığı da dahil edilmiştir.

⁴ İstatistiksel anlamlılık değerlendirilmemiştir; ikincil sonlanım noktaları için ardışık test prosedürünün bir parçası değildir.

⁵ Tam analiz seti (FAS) (NCF) için lojistik regresyon, başlangıç HbA_{1c}, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge ve tedaviyi kapsar; başlangıçta HbA_{1c} değeri %7 ve üzerinde olan hastalara dayanır.

Başlangıç HbA_{1c} değeri %8,5'tan daha büyük veya eşit olan önceden belirlenmiş bir hasta alt grubunda, empagliflozin 25 mg/linagliptin 5 mg ile başlangıç HbA_{1c}'den azalma oranı 24 haftada % -1,3 (plasebo ve linagliptin 5 mg ile karşılaştırıldığında p<0,0001) ve empagliflozin 10 mg/linagliptin 5 mg ile 24 haftada % -1,3'tür (plasebo ve linagliptin 5 mg ile karşılaştırıldığında p<0,0001).

Metformin ve empagliflozin 10 mg veya empagliflozin 25 mg ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda linagliptin 5 mg

Metforminin tolere edilen maksimum dozlarıyla yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda, açık etiketli empagliflozin 10 mg veya empagliflozin 25 mg, 16 hafta süreyle tedaviye eklenmiştir. Bu 16 haftalık sürede yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalar, 24 hafta süreyle, çift kör olarak, linagliptin 5 mg veya plasebo tedavisi almıştır. Bu çift kör

döneminden sonra her iki popülasyonda da (metformin+empagliflozin 10 mg ve metformin+empagliflozin 25 mg), linagliptin 5 mg, plaseboyla karşılaştırıldığında, HbA_{1c}'de istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler sağlamıştır. Tüm hastalar çalışma boyunca metformin ve empagliflozin tedavisine devam etmiştir. Plasebo ile karşılaştırıldığında, başlangıç değeri HbA_{1c} ≥ %7 olan ve linagliptin ile tedavi edilen istatistiksel olarak anlamlı daha çok sayıda hasta, HbA_{1c} < %7 hedefine ulaşmıştır (bkz. Tablo 5).

Tablo 5: Metformin ve empagliflozin 10 mg/25 mg ile yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda eklemeye tedavisi olarak GLYXAMBI 25 mg/5 mg ile empagliflozin 25mg'ı ve GLYXAMBI 10 mg/5 mg ile empagliflozin 10 mg'ı karşılaştıran klinik çalışmalarda etkililik parametreleri

	Metformin + empagliflozin 10 mg		Metformin + empagliflozin 25 mg	
	Linagliptin 5 mg	Plasebo	Linagliptin 5 mg	Plasebo
HbA_{1c} (%) – 24 hafta¹				
N	122	125	109	108
Başlangıç (ortalama)	8,04	8,03	7,82	7,88
Başlangıca göre değişiklik (uyarlanmış ortalama)	-0,53	-0,21	-0,58	-0,1
Plaseboyla karşılaştırma (uyarlanmış ortalama) (% 95 GA)	-0,32 (-0,52, -0,13) p=0,0013		-0,47 (-0,66, -0,28) p<0,0001	
Başlangıç HbA_{1c} ≥ %7 olan HbA_{1c} < %7 değerine ulaşan hastalar (%) - 24 hafta²				
N	116	119	100	107
HbA_{1c} < %7 değerine ulaşan hastalar (%)	25,9	10,9	36	15
Plaseboyla karşılaştırm a (odds oranı) (% 95 GA) ³	3,965 (1,771, 8,876) p=0,0008		4,429 (2,097, 9,353) p<0,0001	

Linagliptin 5 mg grubuna randomize edilen hastalar, GLYXAMBI 10 mg/5 mg sabit doz kombinasyonu+ metformin veya GLYXAMBI 25 mg/5 mg sabit doz kombinasyonu+metformin almıştır. Plasebo grubuna randomize edilen hastalar, plasebo+empagliflozin 10 mg+ metformin veya plasebo+empagliflozin 25 mg+ metformin almıştır.

¹ FAS (OC) için MMRM modeli, başlangıç HbA_{1c}, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge, vizit, tedavi ve vizit etkileşimi ile tedaviyi kapsar. FPG için, başlangıç FPG de dahil edilmiştir

² İstatistiksel anlamlılık değerlendirilmemiştir. İkincil sonlanım noktaları için ardışık test prosedürünün bir parçası değildir

³ FAS (NCF) için lojistik regresyon, başlangıç **HbA_{1c}**, başlangıç eGFR (MDRD), coğrafi bölge ve tedaviyi kapsar; başlangıçta HbA_{1c} % 7 ve üzerinde olan hastalara dayanır.

Kardiyovasküler güvenlik

Empagliflozin kardiyovasküler sonlanım (EMPA-REG OUTCOME) çalışması

Çift kör, plasebo kontrollü EMPA-REG OUTCOME çalışması, Tip 2 diyabeti ve tanımlanmış kardiyovasküler hastalığı olan hastalarda, empagliflozin 10 mg ve 25 mg havuzlanmış dozları ile standart bakım tedavisine ek olarak alınan pla seboyu karşılaştırmıştır. Toplam 7.020 hasta tedavi edilmiştir (empagliflozin 10 mg: 2.345, empagliflozin 25 mg: 2.342, plasebo: 2.333) ve medyan 3,1 yıl süreyle takip edilmiştir. Ortalama yaş 63 yıldır, ortalama HbA_{1c} %8,1'dir ve hastaların %71,5'i erkektir. Başlangıçta, hastaların %74'ü metformin, %48'i insülin ve

%43'ü bir sülfonilüre ile tedavi edilmektedir. Hastaların yaklaşık yarısının (%52,2) eGFR değeri 60-90 mL/dk/1,73m², %17,8'inde 45-60 mL/dk/1,73m² ve %7,7'sinde 30-45 mL/dk/1,73m² bulunmuştur.

Plasebo grubu için %0,11 (0,02), empagliflozin 10 mg için %0,65 (0,02) ve empagliflozin 25 mg için %0,71 (0,02) başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, HbA_{1c}'de 12. haftada uyarlanmış ortalama (SE) iyileşme gözlenmiştir. Glisemik kontrol, ilk 12 haftadan sonra araştırmacı tedaviden bağımsız olarak optimize edilmiştir. Bu nedenle, HbA_{1c}'de uyarlanmış ortalama iyileşme, plasebo grubunda %0,08 (0,02), empagliflozin 10 mg ve 25 mg gruplarında %0,5 (0,02) ve %0,55 (0,02) şeklindeki değerler ile birlikte 94. haftada azalmıştır.

Empagliflozin, kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü veya fatal olmayan inmeden oluşan primer kombine sonlanım noktasını azaltmada, plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. Tedavi etkisi, kardiyovasküler ölümdaki anlamlı azalma ile birlikte fatal olmayan miyokard enfarktüsü veya fatal olmayan inmedeki anlamlı olmayan değişiklikler tarafından yönlendirilmiştir. Kardiyovasküler ölümdaki azalma, empagliflozin 10 mg ve 25 mg için karşılaştırılabilir düzeydedir ve genel sağkalımdaki iyileşme ile teyit edilmiştir (bkz. Tablo 6). Empagliflozin KV ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inmeden oluşan primer kombine sonlanım noktası üzerindeki etkisi, glisemik kontrol veya renal fonksiyondan (eGFR) büyük oranda bağımsızdır ve EMPA-REG OUTCOME çalışmasında 30 mL/dk/1,73 m²'lik bir eGFR değerine kadarki eGFR kategorilerinde genellikle tutarlı bulunmuştur.

Tablo 6: Primer kompozit sonlanım noktası için tedavi etkisi, bileşenleri ve mortalite^a

	Plasebo	Empagliflozin^b
N	2.333	4.687
KV ölüm, fatal olmayan MI veya fatal olmayan inme olaylarının ilk ortaya çıkışına kadar geçen zaman, N (%)	282 (12,1)	490 (10,5)
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95,02 GA)*		0,86 (0,74, 0,99)
Üstünlük için p değeri		0,0382
KV ölüm N (%)	137 (5,9)	172 (3,7)
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA)		0,62 (0,49, 0,77)
P değeri		<0,0001
Fatal olmayan MI N (%)	121 (5,2)	213 (4,5)
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA)		0,87 (0,7, 1,09)
P değeri		0,2189
Fatal olmayan inme N (%)	60 (2,6)	150 (3,2)
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA)		1,24 (0,92, 1,67)
P değeri		0,1638
Tüm nedenlere bağlı mortalite N (%)	194 (8,3)	269 (5,7)
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA)		0,68 (0,57, 0,82)
P değeri		<0,0001
KV olmayan mortalite N (%)	57 (2,4)	97 (2,1)
Tehlike oranı, plaseboya kıyasla (%95 GA)		0,84 (0,6, 1,16)

KV: kardiyovasküler, MI: miyokard enfarktüsü

^a tedavi edilen set (TS), yani en az bir doz çalışma ilacı almış hastalar

^b empagliflozin 10 mg ve 25 mg havuzlanmış dozları

* çalışmadan elde edilen veriler bir ara analize eklendiğinden, anlamlılık için 0,0498'in altındaki bir p değerine karşılık gelen, iki yanlı %95,02 güven aralığı uygulanmıştır.

Empagliflozin ile eş zamanlı olarak DPP-4 inhibitörü kullanan kişilerde veya siyah ırktan olan hastalarda kardiyovasküler mortaliteyi önleme açısından etkililik tam anlamı ile belirlenmemiştir, çünkü bu grupların EMPA-REG OUTCOME çalışmasındaki temsili sınırlıdır.

Hastaneye yatmayı gerektiren kalp yetersizliği

EMPA-REG OUTCOME çalışmasında empagliflozin, plasebo ile karşılaştırıldığında, hastaneye yatmayı gerektiren kalp yetersizliği riskini azaltmıştır (empagliflozin: %2,7; plasebo: %4,1; HR 0,65, %95 GA 0,5, 0,85).

Nefropati

EMPA-REG-OUTCOME çalışmasında ilk nefropatik olayın ortaya çıkmasına kadar geçen süre açısından plaseboya (%18,8) karşı empagliflozin (%12,7) için HR değeri 0,61 (%95 GA 0,53, 0,7) olmuştur.

Ayrıca, başlangıçta makro-albminürisi olan hastalarda empagliflozin ile (%49,7), plasebo (%28,8) ile karşılaştırıldığında, daha fazla (HR 1,82, %95 GA 1,4, 2,37) sürdürülebilir normo-veya mikro-albuminüri görülmüştür.

Linagliptin kardiyovasküler ve renal güvenlilik (CARMELINA) çalışması

Çift kör, plasebo kontrollü CARMELINA çalışması, tespit edilmiş makrovasküler veya renal hastalık öyküsü ile KV riskinin arttığı kanıtlanan Tip 2 diyabet hastalarında, standart bakım tedavisine ek olarak verilen linagliptinin kardiyovasküler ve renal güvenliğini plaseboya karşı değerlendirmiştir. Toplam 6.979 hasta tedavi edilmiş (linagliptin 5 mg: 3.494, plasebo: 3.485) ve medyan 2,2 yıl süreyle takip edilmiştir. Çalışma popülasyonu, 75 yaş ve üstü 1.211 (%17,4) hasta içerir, ortalama HbA_{1c} düzeyi %8'dir ve %63'ü erkektir. Popülasyonun yaklaşık %19'unun eGFR değerleri 45-60 mL/dk/1,73 m², %28'inin 30-45 mL/dk/1,73 m² aralığında ve %15'inin <30 mL/dk/1,73 m² dir.

Linagliptin, kardiyovasküler ölüm, fatal olmayan miyokard enfarktüsü (MI) veya fatal olmayan inmenin bileşimi olan kombine sonlanım noktası riskini (MACE-3) [HR=1,02; (%95 GA 0,89, 1,17), daha aşağı olmama durumu için p=0,0002] veya renal ölüm, son dönem böbrek yetmezliği, (SDBY), eGFR düzeyinde uzun süreli %40 veya daha fazla azalmanın bileşiminden oluşan kombine sonlanım noktası riskini [HR=1,04; (%95 GA 0,89, 1,22)] artırmamıştır. Albuminüri progresyonu (normoalbuminüriden mikroalbuminüriye veya makroalbuminüriye değişiklik veya mikroalbuminüriden makroalbuminüriye değişiklik) için analizlerde tahmin edilen tehlike oranı, plaseboya karşı, linagliptin için 0,86'dır (%95GA, 0,78-0,95). Ek olarak, linagliptin, kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatma riskini de artırmamıştır [HR=0,90; (%95 GA 0,74, 1,08)]. KV ölüm veya tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde bir artış gözlenmemiştir.

Bu çalışmadan elde edilen güvenlilik verileri, linagliptinin daha önce bilinen güvenlilik profili ile aynı doğrultudadır.

Linagliptin kardiyovasküler güvenlilik (CAROLINA) çalışması

Çift kör paralel gruplu CAROLINA çalışması, tip 2 diyabetli ve artan KV riski altındaki hastalarda standart tedaviye ek olarak glimepiride kıyasla linagliptinin kardiyovasküler güvenliğini değerlendirmiştir. Toplam 6.033 hasta tedavi edilmiştir (linagliptin 5 mg: 3.023, glimepirid 1 mg ila 4 mg: 3.010) ve medyan 6,25 yıl takip edilmiştir. Ortalama yaş 64 yıldır, ortalama HbA_{1c} %7,15'ti ve hastaların %60'ı erkekti. Popülasyonun %19'u <60 mL/dk/1,73 m²'lik bir eGFR değerine sahipti.

Çalışma, kardiyovasküler ölüm veya fatal olmayan bir miyokard enfarktüsü (ME) ya da fatal olmayan bir inmenin (3P-MACE) ilk meydana gelişinden oluşan bileşik bir primer kardiyovasküler sonlanım noktasına yönelik eşit etkinliğin gösterilmesi için tasarlanmıştır. Artan KV riski altındaki tip 2 diyabetli hastalarda glimepiride kıyasla standart tedaviye eklendiğinde linagliptin, KV ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya ölümcül olmayan inme bileşik sonlanım noktası (MACE-3) bakımından riski artırmamıştır [Tehlike Oranı (HR)=0,98; (%95 GA 0,84, 1,14); eşit etkinlik için $p<0,0001$] (bkz. Tablo 7).

Tablo 7: CAROLINA çalışmasında tedavi grubuna göre majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) ve mortalite

	Linagliptin 5mg		Glimepirid (1-4mg)		Tehlike oranı (%95 GA)
	Gönüllü Sayısı (%)	Her 1000 H-Y'da İnsidans Oranı*	Gönüllü Sayısı (%)	Her 1000 H-Y'da İnsidans Oranı*	
Hasta sayısı	3023		3010		
Primer KV bileşiği (Kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan MI, ölümcül olmayan inme)	356 (11,8)	20,7	362 (12,0)	21,2	0,98 (0,84, 1,14)**
Tüm nedenlere bağlı ölüm	308 (10,2)	16,8	336 (11,2)	18,4	0,91 (0,78, 1,06)
KV ölüm	169 (5,6)	9,2	168 (5,6)	9,2	1,00 (0,81, 1,24)
Kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatış (HHF)	112 (3,7)	6,4	92 (3,1)	5,3	1,21 (0,92, 1,59)

* H-Y=hasta-yıl

** Tehlike oranı için %95 GA üst sınırının, 1,3'ten az olduğunu göstermek için eşit etkinliğe yönelik test

Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik ve etkililiği belirlenmediği için Glyxambi'nin 18 yaşından küçük çocuklarda kullanılması önerilmemektedir (pediyatrik kullanımla ilgili bilgiler için Bölüm 4.2'ye bakınız.). Empagliflozin 10 mg'ın, 25 mg'a olası bir doz artışı veya günde bir kez linagliptin 5 mg ile birlikte klinik etkililik ve güvenliliği, 52 haftaya kadarki bir çift kör, aktif tedavi güvenlilik uzatma periyodu içeren 26 haftalık bir çift kör, randomize, plasebo kontrollü, paralel gruplu çalışmada (DINAMO) 10 ila 17 yaşındaki tip 2 diabetes mellitus'lu çocuklarda ve adolesanlarda çalışılmıştır. Ortalama HbA_{1c}, başlangıçta %8,03 idi. Çalışmanın birincil sonlanım noktası, glisemik kurtarma veya tedavinin kesilmesinden bağımsız olarak başlangıçtan 26 haftanın sonuna kadar HbA_{1c}'deki değişiklikti.

Empagliflozin

Empagliflozin, HbA_{1c}'nin azaltılmasında plasebodan üstündü. Empagliflozin ile plasebo arasında HbA_{1c}'de ayarlanmış ortalama değişikliğin tedavi farkı %-0,84 idi (%95 GA -1,50, -0,19; $p=0,0116$). Empagliflozin ile tedavi edilen hastalarda (N=52) HbA_{1c}'de başlangıca göre ayarlanmış ortalama değişiklik, %-0,17, plasebo ile tedavi edilen hastalarda (N=53) %0,68 idi.

Linagliptin

Linagliptin ile tedavi, HbA_{1c}'de anlamlı düzelme sağlamamıştır. Linagliptin ile plasebo

arasında HbA_{1c}'de ayarlanmış ortalama değışikliğin tedavi farkı %-0,34 idi (%95 GA -0,99, 0,30; p=0,2935). Linagliptin ile tedavi edilen hastalarda HbA_{1c}'de başlangıca göre ayarlanmış ortalama değışiklik, %0,33, plasebo ile tedavi edilen hastalarda %0,68 idi.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

GLYXAMBI bileşiminde bulunan empagliflozin ve linagliptinin absorpsiyon hız ve miktarı, empagliflozin ve linagliptinin ayrı ayrı tabletler şeklinde alındığındaki biyoyararlanımı ile eşdeğerdir. Tekli ajan olarak empagliflozin ve linagliptinin farmakokinetiği, sağlıklı gönüllülerde ve tip 2 diyabeti olan hastalarda kapsamlı olarak gösterilmiştir. Farmakokinetik, sağlıklı kişilerde ve tip 2 diyabetli hastalarda genel olarak benzerdir.

GLYXAMBI ayrı ayrı bileşenleri ile benzer gıda etkisi göstermiştir. Bu nedenle GLYXAMBI yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

Empagliflozin

Emilim:

Empagliflozin, oral uygulamadan sonra hızla emilir, pik plazma konsantrasyonlarına ulaşma, dozun verilmesinden sonra medyan t_{maks} 1,5 saattir. Sonrasında, hızlı bir dağılım fazı ile plazma konsantrasyonları bifazik tarzda azalır, terminal faz görece olarak yavaştır. Kararlı durum ortalama plazma EAA ve C_{maks} değerleri, günde bir kez empagliflozin 10 mg için sırası ile 1.870 nmol.sa ve 259 nmol/L ve günde bir kez empagliflozin 25 mg için 4.740 nmol.sa ve 687 nmol/L'dir. Sistemik empagliflozin maruziyeti dozla orantılı bir şekilde artmıştır. Empagliflozinin tek doz ve kararlı durum farmakokinetik parametreleri zamana göre lineer farmakokinetiği düşündürecek şekilde benzerdir.

Empagliflozin 25 mg'ın yüksek oranda yağlı ve yüksek kalorili bir yemekten sonra verilmesi maruziyette hafif bir azalma ile sonuçlanmıştır; açlık koşulları ile karşılaştırıldığında, EAA yaklaşık %16 ve C_{maks} da yaklaşık %37 oranında azalmıştır. Yiyeceklerin empagliflozin farmakokinetiği üzerinde gözlenen etkisi klinik olarak anlamlı kabul edilmemiştir ve empagliflozin yiyeceklerle birlikte veya ayrı olarak kullanılabilir.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetiği analizine dayanarak, görünür kararlı durum dağılım hacmi, 73,8 L olarak tahmin edilmiştir. Oral [¹⁴C]-empagliflozin çözeltisinin sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra, eritrosit partitasyonu yaklaşık %37 ve plazma proteinlerine bağlanma oranı %86 olmuştur.

Biyotransformasyon:

İnsan plazmasında empagliflozinin hiçbir majör metaboliti tespit edilmemiştir ve en fazla bulunan metabolitler üç glukuronid konjüгатıdır (2-, 3- ve 6-O-glukuronid). Her bir metobilitin sistemik maruziyeti, ilaçla ilgili materyalin toplamının %10'undan daha azdır. *In vitro* çalışmalar, insanlarda empagliflozinin primer metabolizma yolunun üridin 5'-difosfo-glukuronosiltransferazlar UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 ve UGT1A9 ile glukuronidasyon olduğunu düşündürür.

Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, empagliflozinin görünür terminal eliminasyon yarılanma ömrü 12,4 saat ve görünür oral klerensi 10,6 L/saat olarak tespit edilmiştir.

Empagliflozinin oral klerensi için kişiler arası ve rezidüel değişkenlikler sırası ile % 39,1 ve % 35,8'dir. Günde bir doz uygulama ile, empagliflozinin kararlı durum plazma konsantrasyonuna 5. dozda ulaşılır. Yarılanma ömrü ile uyumlu olarak kararlı durumda plazma EAA açısından %22'ye kadar birikim görülür.

Oral [^{14}C]-empagliflozin çözeltisinin sağlıklı gönüllülere uygulanmasından sonra ilaçla ilgili radyoaktivitenin yaklaşık %96'sı feçesle (%41) veya idrarla (%54) elimine edilir. Feçeste elde edilen ilaçla ilgili radyoaktivitenin büyük kısmı ve idrarla elde edilen ilaçla ilgili radyoaktivitenin yaklaşık yarısı değişmemiş ana ilaçtır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Empagliflozin lineer bir farmakokinetik profil gösterir.

Linagliptin

Emilim:

5 mg dozun sağlıklı gönüllülere veya hastalara oral yolla verilmesinden sonra, linagliptin hızla emilir, pik plazma konsantrasyonlarına dozun verilmesinden sonra (medyan t_{maks}) 1,5 saatte ulaşılır.

Günde bir doz 5 mg linagliptin sonrası, kararlı durum plazma konsantrasyonuna 3. dozda ulaşılır. Linagliptin plazma EAA değeri, ilk doz ile karşılaştırıldığında, kararlı durumda 5 mg dozları takiben yaklaşık olarak %33 artmıştır. Linagliptin EAA için kişiler arası ve kişideki varyasyon katsayısı küçüktür (sırasıyla %12,6 ve %28,5). Linagliptinin DPP-4'e konsantrasyona bağımlı olarak bağlanmasına nedeniyle, total maruziyete dayanan linagliptin farmakokinetiği doğrusal değildir; gerçekten de bağlanmamış EAA yaklaşık olarak dozla orantılı bir şekilde artarken, linagliptin total plazma EAA değeri dozla orantılı şekilden daha az artar.

Linagliptinin mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %30'dur. Linagliptinin yüksek oranda yağlı bir yemekle alınması, C_{maks} 'a ulaşma zamanını 2 saat uzatmış ve C_{maks} değerini %15 oranında azaltmıştır, ancak $\text{EAA}_{0-72\text{sa}}$ üzerinde bir etki gözlenmemiştir. C_{maks} ve T_{maks} üzerinde klinik olarak anlamlı bir değişiklik beklenmez. Bu nedenle linagliptin yemekle birlikte veya ayrı olarak alınabilir.

Linagliptin kararlı durum plazma $\text{EAA}_{\text{T,SS}}$ ve $C_{\text{maks,ss}}$ konsantrasyonları, 7 gün süreyle günde bir kez linagliptin 5 mg için 153 nmol*sa/L ve 12,9 nmol/L'dir.

Dağılım:

Doku bağlanmasının bir sonucu olarak, sağlıklı kişilere intravenöz tek doz 5 mg linagliptin uygulanması ile kararlı durumda ortalama görünür dağılım hacmi yaklaşık 1.110 litredir, bu durum, linagliptinin dokulara geniş ölçüde dağıldığını gösterir. Linagliptinin plazma proteinlerine bağlanması konsantrasyona bağımlıdır, linagliptinin artan konsantrasyonlarıyla DPP-4'e bağlanmasının doyurulabilir olduğunu yansıtan şekilde, 1 nmol/L'de %99'dan, ≥ 30 nmol/L'de %75-89'a azalır. DPP-4'ün tamamen doymuş olduğu yüksek konsantrasyonlarda, linagliptinin %70-80'i DPP-4 dışındaki diğer plazma proteinlerine bağlanır, %20-30'u ise plazmada bağlanmamış halde bulunur.

Biyotransformasyon:

10 mg dozda oral [¹⁴C] linagliptin uygulanmasından sonra radyoaktivitenin yaklaşık %5'i idrarla atılmıştır. Linagliptin eliminasyonunda metabolizmanın rolü daha az önemlidir. Kararlı durumda, linagliptinin bir ana metaboliti, %13,3'lük rölatif maruziyet ile tespit edilmiştir. Bu metabolit, farmakolojik olarak inaktiftir ve linagliptinin plazma DPP-4 inhibitör aktivitesine katkısı yoktur.

Eliminasyon:

Linagliptin plazma konsantrasyonları, uzun terminal yarılanma ömrü ile trifazik bir biçimde azalma gösterir (linagliptin terminal yarılanma ömrü 100 saatten fazladır), bu daha çok linagliptinin doyurulabilir şekilde DPP-4'e sıkı bağlanması ile ilişkilidir ve ilacın birikmesine katkıda bulunmaz. Linagliptin birikmesi için etkili yarılanma ömrü (5 mg linagliptin çoklu dozlarının oral alımıyla belirlenmiştir) yaklaşık 12 saattir.

Oral [¹⁴C] linagliptinin sağlıklı kişilere verilmesini takiben, dozlamadan sonraki 4 gün içinde, uygulanan radyoaktivitenin yaklaşık %85'i feçes (%80) veya idrar (%5) ile atılır. Kararlı durumda renal klerens yaklaşık olarak 70 mL/dk'dır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Linagliptin, DPP-4'e konsantrasyon-bağımlı olarak bağlandığından, toplam maruziyet açısından linagliptin farmakokinetiği lineer değildir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Renal bozukluk

Empagliflozin

Hafif, orta veya şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda (eGFR<30-<90 mL/dk/1,73 m²) ve böbrek yetmezliği veya son dönem böbrek hastalığı olanlarda, böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, empagliflozinin EAA değeri, sırası ile, yaklaşık olarak %18, %20 %66 ve %48 oranında artmıştır. Empagliflozinin pik plazma düzeyleri, böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, orta derecede renal bozukluğu olan hastalarla, böbrek yetmezliği/son dönem böbrek hastalığı olanlarda benzerdir. Empagliflozinin pik plazma düzeyleri, böbrek fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında, hafif ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarda kabaca %20 oranında daha yüksektir. Popülasyon farmakokinetik analizleri, empagliflozinin görünür oral klerensinin, tahmini glomerüler filtrasyon hızındaki düşmeyle düştüğünü ve ilaç maruziyetinin artmasına yol açtığını göstermiştir (bkz. Bölüm 4.2).

Linagliptin

Çoklu dozlu, açık etiketli bir çalışmada, çeşitli derecelerde kronik böbrek yetmezliği olan kişiler ile böbrek fonksiyonları normal gönüllülerde, linagliptinin (5 mg doz) farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Çalışmaya katılan hastalarda, böbrek yetmezliğinin derecesi kreatinin klerensine göre, hafif (50- <80 mL/dk), orta (30-<50 mL/dk), şiddetli (<30 mL/dk) ve hemodiyalize giren son dönem böbrek hastalığı (SDBH) olanlar şeklinde sınıflandırılmıştır. Ek olarak, şiddetli renal bozukluğu (<30 mL/dk) olan Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) hastaları ile renal fonksiyonları normal olan T2DM'li hastalar karşılaştırılmıştır. Kararlı durum koşulları altında, hafif derecede renal bozukluğu olan hastalar ile sağlıklı kişiler arasında linagliptin maruziyeti karşılaştırılabilir bulunmuştur. Orta dereceli renal bozukluğu olan hastalarda, kontrole göre maruziyette orta düzeyde yaklaşık 1,7 kat bir artış gözlenmiştir. Şiddetli renal bozukluğu olan T2DM'li hastalarda maruziyet,

normal renal fonksiyonlu T2DM'li hastalara göre yaklaşık 1,4 kat artmıştır. SDBH'si olan hastalarda linagliptin EAA değeri için kararlı durum öngörülerini, orta ve şiddetli renal bozukluğu olan hastalarla karşılaştırılabilir maruziyeti göstermiştir. Ek olarak, linagliptinin hemodiyaliz veya peritoneal diyaliz ile terapötik olarak anlamlı düzeylerde elimine edilmesi beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.2).

Hepatik bozukluk

Empagliflozin

Hafif, orta ve şiddetli karaciğer bozukluğu (Child-Pugh sınıflandırması) olan hastalarda, karaciğer fonksiyonları normal olan gönüllülerle karşılaştırıldığında (bkz. Bölüm 4.2), empagliflozinin ortalama EAA ve C_{maks} değerleri artmıştır (EAA %23, %47 ve %75 oranında ve C_{maks} %4, %23 ve %48).

Linagliptin

Hafif, orta ve şiddetli hepatik yetmezliği (Child- Pugh sınıflandırmasına göre) olan diyabetik olmayan hastalarda 5 mg çoklu dozlarda linagliptin uygulaması sonrasında linagliptinin ortalama EAA ve C_{maks} değerleri, sağlıklı kişilerle benzerdir.

Vücut kitle indeksi

Vücut kitle indeksine göre GLYXAMBI için herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir. Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, vücut kitle indeksinin empagliflozin veya linagliptinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

Cinsiyet

Popülasyon farmakokinetik analizlerine göre, cinsiyetin empagliflozin veya linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur.

İrk

Popülasyon farmakokinetik analizlerinde ve bu amaca özel tasarlanmış faz I çalışmalarında, empagliflozin ve linagliptinin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir fark görülmemiştir.

Geriatrik popülasyon

Popülasyon farmakokinetik analizlerine dayanarak, yaşın empagliflozin veya linagliptin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi yoktur. Yaşlı kişilerde (65- 80 yaş), linagliptin plazma konsantrasyonları daha genç kişiler ile karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Empagliflozin

Pediyatrik bir Faz 1 çalışmasında, empagliflozinin (5 mg, 10 mg ve 25 mg) farmakokinetik ve farmakodinamiği, tip 2 diabetes mellitus'u olan çocuklarda ve adolesanlarda (≥ 10 - <18 yaş) araştırılmıştır. Gözlenen farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar, erişkin gönüllülerde bulunanlarla tutarlıdır.

Bir pediyatrik Faz 3 çalışmasında, 10 ila 17 yaşındaki tip 2 diabetes mellitus'lu çocuklar ve adolesanlarda, 25 mg'a olası bir doz artışıyla birlikte empagliflozin 10 mg'ın farmakokinetiği ve farmakodinamiği (başlangıca göre HbA_{1c} değişikliği) incelenmiştir. Gözlemlenen maruziyet-yanıt ilişkisi, yetişkinlerle çocuklar ve adolesanlarda genel olarak karşılaştırılabilir idi. Oral empagliflozin uygulaması, yetişkin hastalarda gözlemlenen aralıktaki maruziyet ile sonuçlanmıştır. Kararlı durumda, uygulamadan 1.5 saat sonra gözlemlenen geometrik

ortalama dip konsantrasyonları ve geometrik ortalama konsantrasyonları günde bir kez empagliflozin 10 mg ile 26,6 nmol/L ve 308 nmol/L ve günde bir kez empagliflozin 25 mg ile 67 nmol/L ve 525 nmol/L idi.

Linagliptin

Pediyatrik bir Faz 2 çalışması, 1 mg ve 5 mg linagliptinin farmakokinetik ve farmakodinamiğini tip 2 diabetes mellitus'u olan çocuklarda ve adolesanlarda (≥ 10 - < 18 yaş) araştırılmıştır. Gözlenen farmakokinetik ve farmakodinamik yanıtlar, erişkin gönüllülerde bulunanlarla tutarlıdır. Linagliptin 5 mg, DPP-4 inhibisyonu açısından 1 mg'a üstünlük göstermiş (%72'ye karşılık %32, $p=0,0050$) ve başlangıç HbA_{1c} değerinden uyarlanmış ortalama değişiklik yönünden sayısal olarak daha büyük azalma sağlamıştır (%-0,63'e karşılık %-0,48, anlamlı değildir). Veri setinin sınırlı olması nedeniyle, sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

Bir pediyatrik Faz 3 çalışmasında, 10 ila 17 yaşındaki tip 2 diabetes mellitus'lu çocuklar ve adolesanlarda, linagliptin 5 mg'ın farmakokinetiği ve farmakodinamiği (başlangıca göre HbA_{1c} değişikliği) incelenmiştir. Gözlemlenen maruziyet-yanıt ilişkisi, pediyatrik ve yetişkin hastalarda genel olarak karşılaştırılabilir idi. Oral linagliptin uygulaması, yetişkin hastalarda gözlemlenen aralıktaki maruziyet ile sonuçlanmıştır. Kararlı durumda, uygulamadan 1.5 saat sonra gözlemlenen geometrik ortalama dip konsantrasyonları ve geometrik ortalama konsantrasyonları sırasıyla 4,30 nmol/L ve 12,6 nmol/L idi.

İlaç etkileşimleri

GLYXAMBI ile diğer ilaçlar için herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır; ancak bu tip çalışmalar ayrı ayrı aktif maddeleri için yürütülmüştür.

Empagliflozin in vitro değerlendirmesi

In vitro çalışmalara dayanarak, empagliflozin, CYP450 izoformlarını inhibe etmez, inaktive etmez veya indüklemeyiz. Empagliflozin UGT1A1, UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 veya UGT2B7'yi inhibe etmez. Bu nedenle, majör CYP450 ve UGT izoformları ile empagliflozin ve bu enzimlerin birlikte alınan substratları arasında ilaç-ilâç etkileşimleri beklenmez.

In vitro veriler, insanlarda empagliflozinin primer metabolizma yolunun, üridin 5'-difosfoglukuronoziltransferazlar UGT1A3, UGT1A8, UGT1A9 ve UGT2B7 ile glukronidasyon olduğunu düşündürmektedir.

Empagliflozin, OAT3, OATP1B1 ve OATP1B3 insan uptake taşıyıcılarının bir substratıdır, ancak Organik Anyon Taşıyıcı 1 (OAT1) ve Organik Katyon Taşıyıcı 2 (OCT2)'nin substratı değildir. Empagliflozin, bir p-glikoprotein (P-gp) ve meme kanseri direnç proteini (BCRP) substratıdır.

Empagliflozin terapötik dozlarda P-gp'yi inhibe etmez. *In vitro* çalışmalara dayanarak, empagliflozinin P-gp substratı ilaçlarla etkileşime sebep olması beklenmez. Bir P-gp substratı olan digoksin ile empagliflozinin birlikte kullanılması, digoksinin EAA değerinde %6'lık bir artış ve C_{maks} değerinde %14'lük bir artışla sonuçlanmıştır. Bu değişiklikler klinik olarak anlamlı bulunmamıştır.

Empagliflozin OAT3, OATP1B1 ve OATP1B3 gibi insan uptake taşıyıcılarını, *in vitro*

olarak, klinik olarak anlamlı plazma konsantrasyonlarında inhibe etmez. Bu uptake taşıyıcıların substratlarıyla ilaç-ilaç etkileşimleri beklenmez.

Linagliptin *in vitro* değerlendirmesi

Linagliptin, OATP8-, OCT2-, OAT4-, OCTN1- ve OCTN2 için bir substrattır, bu durum, linagliptinin olası bir *in vivo* OATP8-aracılı hepatik uptake, OCT2-aracılı renal uptake ve OAT4-, OCTN1 ve OCTN2-aracılı renal sekresyon ve tekrar emilimini düşündürür. OATP2, OATP8, OCTN1, OCT1 ve OATP2 aktiviteleri, linagliptin ile, hafif-zayıf şekilde inhibe edilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Sıçanlarda, genel toksisite çalışmaları 13 haftaya kadar empagliflozin ve linagliptin kombinasyonu ile yapılmıştır.

≥15:30 mg/kg linagliptin:empagliflozin (linagliptin klinik maruziyetinin 3,8 katı ve empagliflozin klinik maruziyetinin 7,8 katı) kombinasyon gruplarında ve aynı zamanda tek başına empagliflozin ile tedavi edilen grupta fokal hepatoselüler nekroz alanları bulunmuştur, ancak kontrol grubunda bulunmamıştır. Bu bulguların klinik anlamı hala belirsizdir.

İnsanlarda terapötik dozlardan sonra yeterince yüksek maruziyetlerde, empagliflozin ve linagliptin kombinasyonu teratojenik değildir ve maternal toksisite göstermemiştir. Empagliflozinin tek başına, linagliptinin tek başına alınmasından sonra veya bu ürünlerin kombine olarak alınmasını takiben, renal gelişim üzerinde advers etkiler gözlenmemiştir.

Empagliflozin

Geleneksel güvenlik farmakolojisi, genotoksisite, fertilite ve erken embriyonik gelişim çalışmalarına dayanarak, klinik dışı veriler, insanlara özel bir tehlikeyi göstermemiştir.

Kemirgenlerde ve köpeklerde yapılan uzun dönem toksisite çalışmalarında, empagliflozinin klinik dozunun 10 katı ve daha üstündeki dozlarda toksisite belirtileri gözlenmiştir. Toksisitenin büyük kısmı, idrarla glikoz kaybı ve vücut ağırlığında azalma, vücut yağlarında azalma, yiyecek tüketiminin artması, diyare, dehidratasyon, serum glikozunun düşmesi ve protein metabolizması ve glikoneojenezin arttığını gösteren diğer serum parametrelerinin artması dahil elektrolit dengesizlikleri, poliüri ve glikozüri gibi idrar değişiklikleri ve böbreklerle bazı yumuşak ve vasküler dokuların mineralizasyonu dahil mikroskopik değişikliklerle ilgili sekonder farmakoloji ile uyumludur. Bazı türlerde, empagliflozin 25 mg ile ilişkili olarak, klinik EAA maruziyetinin yaklaşık 4 katında, tübüler dilatasyon ve tübüler ve pelvik mineralizasyon dahil böbrekler üzerindeki abartılmış farmakolojik etkinin mikroskopik kanıtları gözlenmiştir.

2 yıl süreli bir karsinogenite çalışmasında, empagliflozin, dişi sıçanlarda en yüksek doz olan 700 mg/kg/gün dozlarına kadar tümör insidansını arttırmamıştır. Bu doz, empagliflozinin maksimum klinik EAA maruziyetinin yaklaşık 72 katına karşılık gelmektedir. Erkek sıçanlarda, en yüksek dozda tedavi ile ilişkili mezenterik lenf nodlarının benign vasküler proliferatif lezyonları (hemanjiyomlar) gözlenmiştir, ancak empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 26 katına karşılık gelen 300 mg/kg/gün dozlarında böyle bir etki gözlenmemiştir. Testislerdeki interstisyel hücre tümörleri, 300 mg/kg/gün ve daha üstündeki dozlarda daha yüksek insidanslarda gözlenmiştir. Buna karşılık, empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 18 katına karşılık gelen 100 mg/kg/gün dozlarında

görülmemiştir. Her iki tümör tipi de sıçanlarda sıktır ve insanlarla ilişkili olması beklenmez.

Dişi farelerde, empagliflozin, maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 62 katına karşılık gelen 1.000 mg/kg/gün dozlara kadar tümör insidansını arttırmamıştır. Empagliflozin, erkek farelerde 1.000 mg/kg/gün dozlarda renal tümörleri indüklemiştir, buna karşın, empagliflozinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 11 katına karşılık gelen 300 mg/kg/gün dozlarında bu etki gözlenmemiştir. Bu tümörlerin oluşum mekanizması, erkek farelerin renal patolojilere bağlı doğal predispozisyonuna ve insanlardaki durumu yansıtmayan bir metabolik yolağa dayanır. Erkek fare renal tümörlerinin insanlarla ilişkili olmadığı kabul edilir.

Terapötik dozlardan sonra yeterince yüksek maruziyetlerde, empagliflozin, fertilité veya erken embriyonik gelişim üzerinde advers etki oluşturmamıştır. Organojenezis sırasında uygulanan empagliflozin teratojenik bulunmamıştır. Empagliflozin, sadece maternal toksik dozlarda olmak üzere, sıçanlarda kaburga kemiklerinde eğriliğe ve tavşanlarda embriyofetal kayıplarda artışa neden olmuştur.

Sıçanlarda, prenatal ve postnatal toksisite çalışmalarında empagliflozin, maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 4 katına karşılık gelen maternal maruziyetlerde, yavruların kilo almasında azalmaya yol açmıştır. Empagliflozinin maksimum klinik maruziyetine eşit sistemik maruziyetlerde böyle bir etki gözlenmemiştir. Bu bulguların insanlarla ilişkisi net değildir.

Sıçanda yapılan bir juvenil toksisite çalışmasında, empagliflozin, postnatal 21 günden postnatal 90. güne kadar verildiğinde, sadece maksimum klinik doz olan 25 mg'ın yaklaşık 11 katı olan 100 mg/kg/gün dozda, juvenil sıçanlarda advers olmayan, minimal-hafif renal tübüler ve pelvik dilatasyon gözlenmiştir. Bu bulgular, 13 haftalık ilaçsız iyileşme dönemi sonrasında görülmemiştir.

Linagliptin

Geleneksel güvenlik farmakolojisi, genotoksisite, fertilité ve erken embriyonik gelişim çalışmalarına dayanarak, klinik dışı veriler, insanlara özel bir tehlikeyi göstermemiştir.

Kemirgenlerde ve Cynomolgus maymunlarda yapılan uzun dönem toksisite çalışmalarında, toksisite belirtileri, linagliptin klinik dozunun 300 katından daha yüksek maruziyetlerde gözlenmiştir.

Fare ve sıçanlarda karaciğer, böbrek ve gastrointestinal kanal, toksisitenin primer hedef organlarıdır. Klinik dozun 1.500 katından fazla maruziyetlerde, sıçanlarda, üreme organları, tiroid ve lenfoid organlar üzerinde yan etkiler gözlenmiştir. Köpeklerde orta dozlarında, sekonder olarak kardiyovasküler değişikliklere neden olan, güçlü psödo-alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir. Bu reaksiyonlar köpeklere spesifik olarak kabul edilmiştir. Klinik maruziyetin 450 katından daha yüksek dozlarda, Cynomolgus maymunlarda, karaciğer, böbrekler, mide, üreme organları, timus, dalak ve lenf nodları toksisite açısından hedef organlardır. Maymunlarda, klinik maruziyetin 100 katından yüksek dozlarda majör bulgu mide irritasyonudur.

Sıçanlarda ve farelerde oral yoldan yapılan 2 yıllık karsinogenite çalışmalarında sıçanlarda veya erkek farelerde karsinogenite ile ilgili bir kanıt bulunmamıştır. En yüksek dozda (insan maruziyetinin 200 katından fazla dozda) sadece dişi farelerde malign lenfoma insidansı

anlamli olarak daha yuiksek bulunmuştur, bu durumun insanlarla ilişkili olmadığı dũřunũlmũştũr. Bu çalışmalara dayanarak insanlarda karsinogeniteyle ilgili endişe bulunmamaktadır.

Linagliptinin, klinik maruziyetin 900 katından fazla maruziyetlerinde, fertilite veya erken embriyonik gelişim ũzerinde herhangi bir advers etkisi saptanmamıştır. Organojenezis sũrecinde uygulanan linagliptin teratojenik bulunmamıştır. Linagliptin, sadece maternal toksik dozlarda, sıçanlarda, iskelet kemikleşmesinde hafif bir retardasyona ve tavşanlarda embriyofetal kayıplarda artışa neden olmuştur.

Sıçanlarda, prenatal ve postnatal toksisite çalışmalarında linagliptinin maksimum klinik maruziyetinin yaklaşık 1.500 katına karşılık gelen maternal maruziyetlerde, yavruların kilo alımında azalma gũzlenmiřtir. Linagliptine maksimum klinik maruziyetin 49 katı olan sistemik maruziyette bũyle bir etki gũzlenmemiřtir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet ekirdeęi

Mannitol (E421) Pre-jelatinize
nişasta (mısır) Mısır nişastası
Kopovidon (K değeri sayısal 28)
Krospovidon (Tip B)
Talk
Magnezyum stearat

Film kaplama

Hipromelloz 2910
Mannitol (E421)
Talk
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol 6000
Sarı demir oksit (E172)

6.2. Geçimsizlikler

Uygulanmaz

6.3. Raf ũmrũ

36 ay

6.4. Saklamaya yũnelik uez tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

PVC/ PVDC/alũminyum perfore birim şeklinde blisterde sunulur.
Bir kutuda 30 tablet bulunur.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş.
Esentepe Mah. Harman 1 Sok.
Nidakule Levent No: 7/9 Kat: 15
34394 Şişli / İstanbul
Tel: (0 212) 329 1100
Faks: (0 212) 329 1101

8. RUHSAT NUMARASI

2018/313

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13/06/2018
Ruhsat yenileme tarihi

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ